

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Deucravacitinib (Sotyktu[®])

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.04.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Immunmodulatorische Fähigkeiten der TYK2- und JAK1-3-Signalwege 7

Abbildung 2-2: Deucravacitinib hemmt die durch Typ-I-IFN, IL-17 und IL-23 induzierten
Entzündungsreaktionen 8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat (Cyclic Adenosine Monophosphate)
GH	Wachstumshormon (Growth Hormon)
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor)
IFN	Interferon
IL	Interleukin
ILC	Angeborene lymphoide Zelle
JAK	Januskinase
mDC	Myeloide dendritische Zellen (Myeloid Dendritic Cell)
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
NK-Zelle	Natürliche Killer-Zelle
PDE4	Phosphodiesterase-4
PZN	Pharmazentralnummer
STAT	Signalgeber und -aktivatoren der Transkription (Signal-Transducers-and-Activators-of-Transcription)
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
Treg	Regulatorische T-Zelle (Regulatory T Cell)
TYK	Tyrosinkinase

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Deucravacitinib
Handelsname:	Sotyktu[®]
ATC-Code:	L04AA56

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18073809	EU/1/23/1718/006	6 mg	28 Filmtabletten
18073815	EU/1/23/1718/008	6 mg	84 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Deucravacitinib ist ein neuartiger, hochselektiver, niedermolekularer (Small Molecule) Inhibitor der Tyrosinkinase 2 (TYK2) [1]. Er wird oral angewendet und ist für die Behandlung erwachsener Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen, angezeigt [2].

Zum besseren Verständnis des Wirkmechanismus wird nachfolgend zunächst ein kurzer Überblick über die Pathophysiologie der Plaque-Psoriasis gegeben. Anschließend wird der Wirkmechanismus von Deucravacitinib ausführlich beschrieben.

Pathophysiologie Plaque-Psoriasis

Die Plaque-Psoriasis ist eine chronische die Haut betreffende Autoimmunerkrankung, die auf einer Fehlregulation sowohl der angeborenen als auch der adaptiven Immunantwort basiert und deren Pathophysiologie durch T-Zellen und dendritische Zellen vermittelt wird. Inflammatorische dendritische Zellen schütten in genetisch prädisponierten Menschen als Reaktion auf einen Stimulus (z. B. mildes mechanisches Trauma, Streptokokken-Infektion der oberen Atemwege, Stress, Sonnenbrand oder einige systemische Medikamente (z. B. β -Blocker, Lithium)) pro-inflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin (IL)-23, und IL-12 aus, wobei die letzten beiden wiederum die Differenzierung naiver, in der Haut residierender T-Zellen zu TH17- und TH1-Zellen einleiten [3]. Eine zentrale Rolle in diesem Prozess spielt die IL-23/TH17-Achse. IL-23 wird von aktivierten Makrophagen und dendritischen Zellen sekretiert [3]. Dieses bindet an die extrazellulären Domänen des IL-23-Rezeptors, der auf T-Zellen exprimiert wird. Die intrazellulären Domänen sind mit den Tyrosinkinasen TYK2 und JAK2 assoziiert. Durch die Aktivierung des IL-23-Rezeptors wird eine intrazelluläre Signalkaskade über TYK2/JAK2 und STAT3 angestoßen, die Differenzierung der T-Zellen zu TH17-Zellen und somit die Ausschüttung weiterer proinflammatorischer Zytokine (z. B. IL-6, IL-1 β , IL-17, IL-21, IL-22, IL-26, IL-29, TGF β , TNF- α) induziert. IL-23-induziertes IL-17, eines der wichtigsten Effektor-Zytokine der Psoriasis, wirkt allein oder synergistisch mit weiteren proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α [3-6]. Es verstärkt die Expression sowie Freisetzung vieler mit der Psoriasis assoziierten proinflammatorischen Zytokine und fördert entweder direkt oder über sekundäre Mediatoren infolge von Proliferation und fehlerhafter Differenzierung der Keratinozyten die epidermale Hyperplasie. Die IL-17-induzierte Sekretion von koloniestimulierenden Faktoren und Chemokinen erhöht zudem die Rekrutierung von Leukozyten in die Haut, die Aktivierung der

angeborenen Immunantwort und die Induktion der Transkription von proinflammatorischen Genen [7-9]. Dies resultiert in einer kreislaufartigen Aktivierung und Aufrechterhaltung der psoriatischen Entzündung, was zur charakteristischen Ausbildung der Plaques führt und mit klassischen Beschwerden der Patient:innen wie z. B. Juckreiz einhergeht. Zur Therapie der Plaque-Psoriasis und des damit einhergehenden typischen Krankheitsbildes existieren verschiedene Behandlungsoptionen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen. Neben konventionellen Therapieansätzen und Phototherapien, stellen insbesondere zu injizierende Biologika wie TNF- α -, IL-17- und IL-23-Inhibitoren als auch der orale Phosphodiesterase-4-Inhibitor (PDE-4) Apremilast relevante Therapieoptionen für mittelschwere und schwere Verlaufsformen dar. Der neuartige TYK2-Inhibitor Deucravacitinib stellt durch die spezifische Inhibition der für die Plaque-Psoriasis zentralen IL-23-vermittelten TYK2/JAK2-Signalkaskade eine vielversprechende therapeutische Therapieoption dar [3, 10].

Wirkmechanismus Deucravacitinib

Deucravacitinib senkt die mit der Plaque-Psoriasis assoziierte Sekretion von proinflammatorischen Schlüssel-Zytokinen durch eine Inhibition der TYK2-Signalkaskade (vgl. Abbildung 2-1, Abbildung 2-2). Der Wirkmechanismus von Deucravacitinib als oral verabreichter selektiver TYK2-Inhibitor unterscheidet sich deutlich von dem der JAK1/2/3-Inhibitoren. Durch die Bindung an die regulatorische Domäne von TYK2 erreicht Deucravacitinib eine allosterische Hemmung von TYK2 und seinen nachgeschalteten Funktionen in den Zellen. So wird nach Rezeptoraktivierung die weitere Signaltransduktion intrazellulär unterbrochen. Im Gegensatz zu bereits in anderen Indikationen zugelassenen JAK-Inhibitoren, die mit unterschiedlichen Affinitäten an die jeweiligen Januskinasen binden, ist Deucravacitinib durch die Bindung an die regulatorische Domäne hochselektiv für TYK2 und verringert bei Verwendung therapeutischer Dosen das Risiko von Off-Target-Effekten wie der Hemmung von JAK1, JAK2 und JAK3, die ihrerseits zu toxischen Effekten bei Patient:innen führen können [2, 3] (Abbildung 2-1).

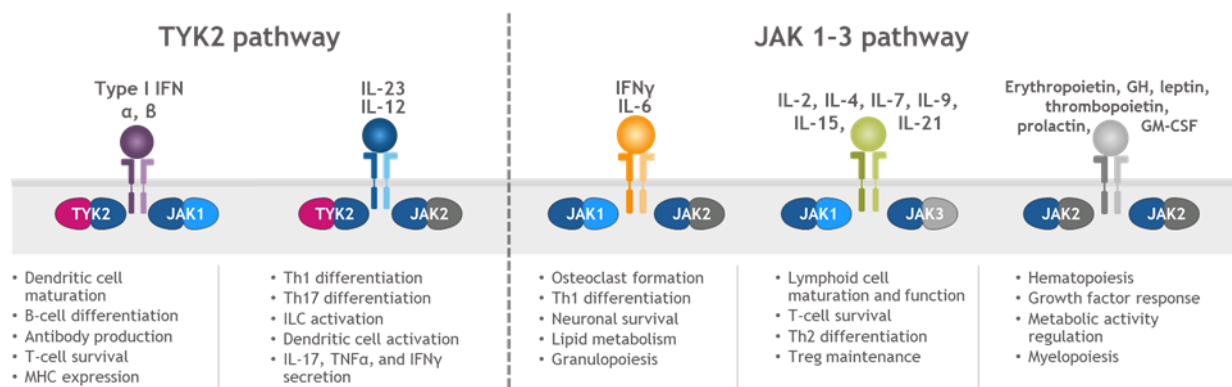


Abbildung 2-1: Immunmodulatorische Fähigkeiten der TYK2- und JAK1-3-Signalwege

Der JAK-STAT-Signalweg vermittelt durch JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2 eine Vielzahl von proinflammatorischen Reaktionen. Abkürzungen: GH: Wachstumshormon; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor; IFN: Interferon; IL: Interleukin; ILC: angeborene lymphoide Zelle; JAK: Januskinase; MHC: Haupthistokompatibilitätskomplex; Th: T-Helfer; TNF: Tumor-Nekrose-Faktor; Treg: regulatorische T-Zelle; TYK: Tyrosinkinase. Adaptiert nach [1, 11, 12].

Anders als JAK1, JAK2 und JAK3, die ein breites Spektrum von Zytokinen und Wachstumsfaktoren vermitteln, welche an der Hämatopoese sowie der Aufrechterhaltung der Anzahl natürlicher Killer- (NK) und T-Zellen beteiligt sind, vermittelt TYK2 die Signalübertragung für eine begrenzte Anzahl von Zytokinen [10, 13]. Diese sind für die Aktivität des Immunsystems erforderlich, aber nicht für die Bildung oder Erhaltung von Zellen des Immunsystems oder für die Hämatopoese notwendig. Durch die selektive Hemmung von TYK2 durch Deucravacitinib entsteht kein Einfluss auf JAK1/2/3 und damit keine unerwünschten Wirkungen wie Anämie, Lymphopenie, Neutropenie und Hypercholesterinämie. Deucravacitinib zeigte bereits in einer Phase-II-Studie, dass anders als bei JAK1/2/3-Inhibitoren kein erhöhtes Risiko für Varizella-Zoster-Infektionen und kardiovaskuläre Ereignisse verzeichnet wurde [2]. Darüber hinaus findet bei Small Molecules keine immunogene Reaktion statt (z. B. Bildung von neutralisierenden Anti-Drug-Antikörpern), da diese – anders als große Moleküle oder Fragmente – nicht vom Immunsystem erkannt werden. Daher ist für Deucravacitinib eine langanhaltende Wirksamkeit und Persistenz zu erwarten [14].

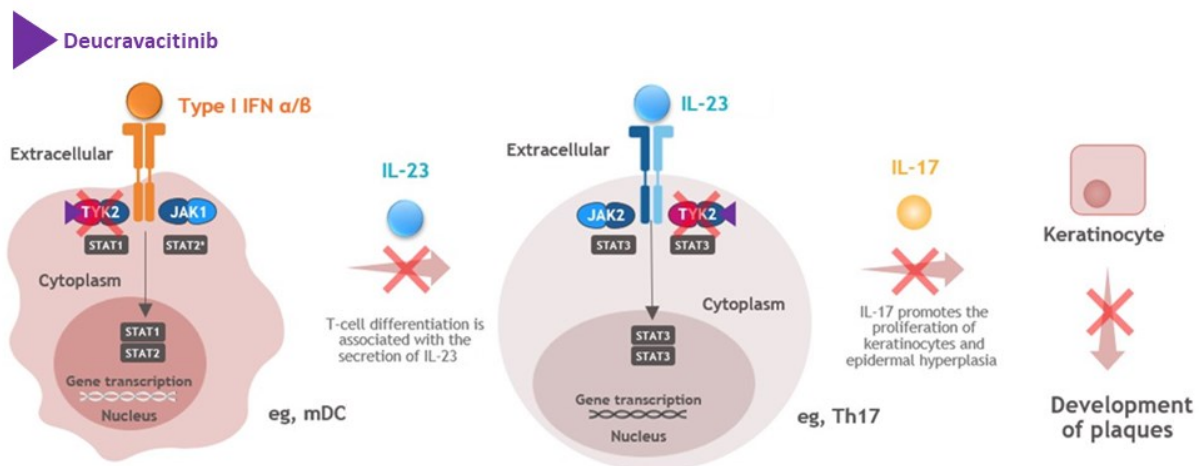


Abbildung 2-2: Deucravacitinib hemmt die durch Typ-I-IFN, IL-17 und IL-23 induzierten Entzündungsreaktionen

Durch die selektive Beeinflussung von TYK2 hemmt Deucravacitinib die Typ-I-IFN und IL-23 induzierte Signalübertragung (z. B. IL-17 Sekretion), welche eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der Plaque-Psoriasis spielt. IFN: Interferon; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; mDC: Myeloide dendritische Zellen; T_H17: T-Helfer-17 Zellen; STAT: Signal transducer and activator of transcription; TYK2: Tyrosinkinase 2. Adaptiert nach [2, 7, 9, 15-19]

Durch seinen innovativen Wirkmechanismus erweitert Deucravacitinib die therapeutischen Optionen für erwachsene Patient:innen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Deucravacitinib ist mit einem geringen Aufwand im alltäglichen Monitoring verbunden und weist durch seine hohe Selektivität ein unauffälliges Sicherheitsprofil auf. Durch seine Beschaffenheit als Small Molecule spielen zudem Anti-Drug-Antikörper keine Rolle und eine langanhaltende Wirksamkeit kann erwartet werden.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	Nein	24.03.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Fachinformation von Sotyktu[®] mit Stand vom Mai 2023.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben sowie Informationen zum Anwendungsgebiet beruhen auf der Fachinformation von Sotyktu[®] sowie weiteren Zulassungsunterlagen.

Die Beschreibung der Pathophysiologie der Plaque-Psoriasis sowie des Wirkmechanismus von Deucravacitinib stammen aus der Fachinformation, den Zulassungsunterlagen sowie aus Publikationen, die während einer orientierenden (nicht-systematischen) Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken identifiziert wurden.

Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Deucravacitinib beruht auf Informationen aus der Fachinformation, aus einschlägigen Publikationen sowie aus internen Dokumenten von Bristol-Myers Squibb.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Wroblewski ST, Moslin R, Lin S, Zhang Y, Spergel S, Kempson J, et al. (2019): Highly Selective Inhibition of Tyrosine Kinase 2 (TYK2) for the Treatment of Autoimmune Diseases: Discovery of the Allosteric Inhibitor BMS-986165. *J Med Chem*; 62(20):8973-95.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2. Papp K, Gordon K, Thaci D, Morita A, Gooderham M, Foley P, et al. (2018): Phase 2 Trial of Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibition in Psoriasis. *N Engl J Med*; 379(14):1313-21.
3. Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, Sabat R (2021): Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *The Lancet*; 397(10275):754-66.
4. Lowes MA, Suarez-Farinas M, Krueger JG (2014): Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol*; 32:227-55.
5. Rendon A, Schakel K (2019): Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*; 20(6)
6. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG (2018): Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol*; 201(6):1605-13.
7. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG (2017): Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol*; 140(3):645-53.
8. Hugh JM, Weinberg JM (2018): Update on the pathophysiology of psoriasis. *Cutis*; 102(5s):6-12.
9. Nogueira M, Puig L, Torres T (2020): JAK Inhibitors for Treatment of Psoriasis: Focus on Selective TYK2 Inhibitors. *Drugs*; 80(4):341-52.
10. Krueger JG, McInnes IB, Blauvelt A (2021): Tyrosine kinase 2 and Janus kinasesignal transducer and activator of transcription signaling and inhibition in plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*; 86(1):148-57.
11. Baker KF, Isaacs JD (2018): Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*; 77(2):175-87.
12. Burke JR, Cheng L, Gillooly KM, Strnad J, Zupa-Fernandez A, Catlett IM, et al. (2019): Autoimmune pathways in mice and humans are blocked by pharmacological stabilization of the TYK2 pseudokinase domain. *Sci Transl Med*; 11(502)
13. Chimalakonda A, Burke J, Cheng L, Catlett I, Tagen M, Zhao Q, et al. (2021): Selectivity Profile of the Tyrosine Kinase 2 Inhibitor Deucravacitinib Compared with Janus Kinase 1/2/3 Inhibitors. *Dermatol Ther (Heidelb)*; 11(5):1763-76.
14. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L (2017): Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. *Gut*; 66(2):199-209.
15. Blauvelt A, Chiricozzi A (2018): The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*; 55(3):379-90.
16. Delgoffe GM, Vignali DA (2013): STAT heterodimers in immunity: A mixed message or a unique signal? *JAKSTAT*; 2(1):e23060.
17. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO (2009): The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*; 129(6):1339-50.
18. Coskun M, Salem M, Pedersen J, Nielsen OH (2013): Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res*; 76:1-8.
19. Chen K, Liu J, Cao X (2017): Regulation of type I interferon signaling in immunity and inflammation: A comprehensive review. *J Autoimmun*; 83:1-11.